

# Гиперфосфатемия - ключевой фактор МХН-ХБП

**Волгина Г. В.**

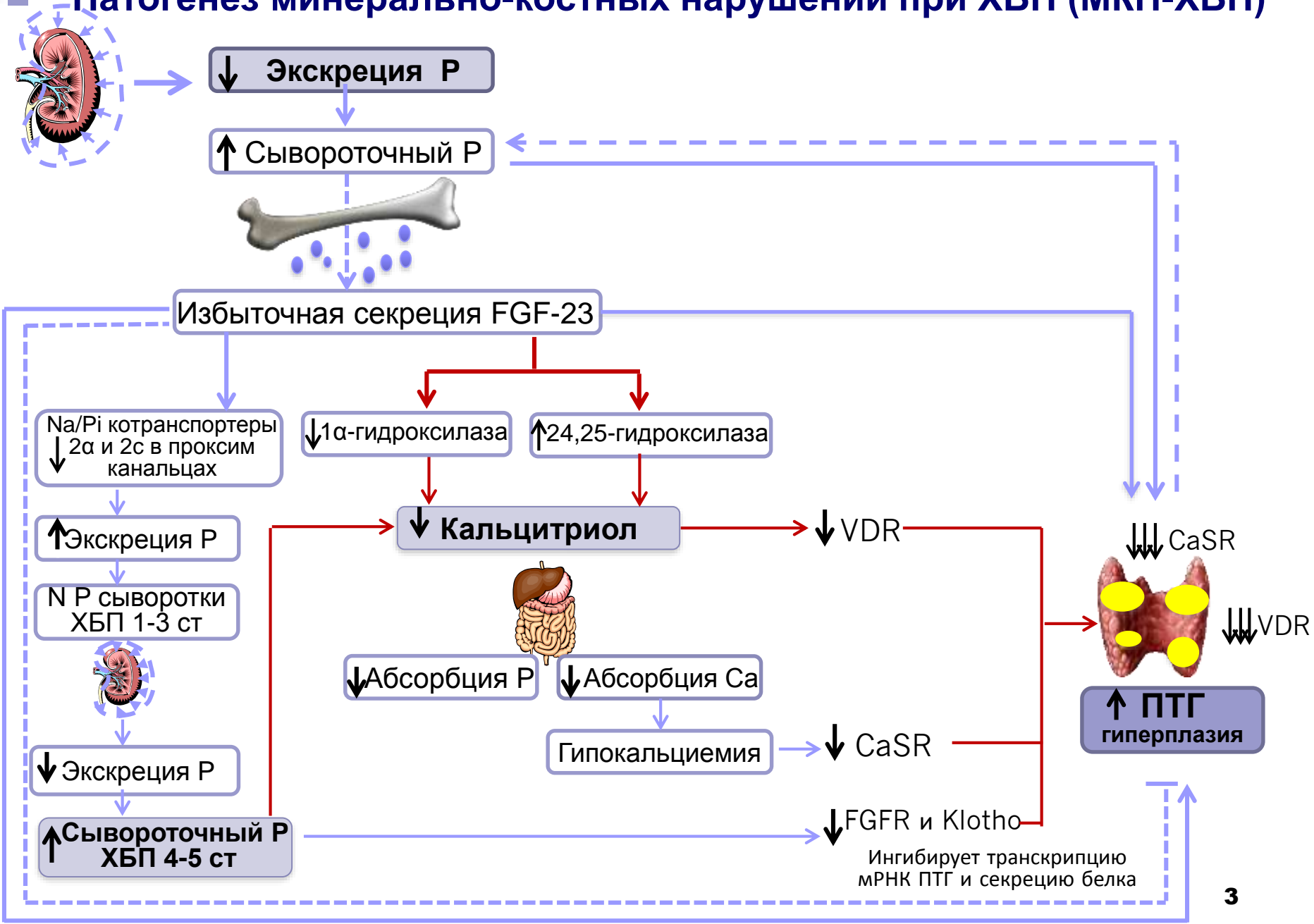
д.м.н., проф.

Кафедра нефрологии ФДПО МГМСУ

им. Е.И. Евдокимова МЗ РФ

Новосибирск, 2017

# Патогенез минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП)

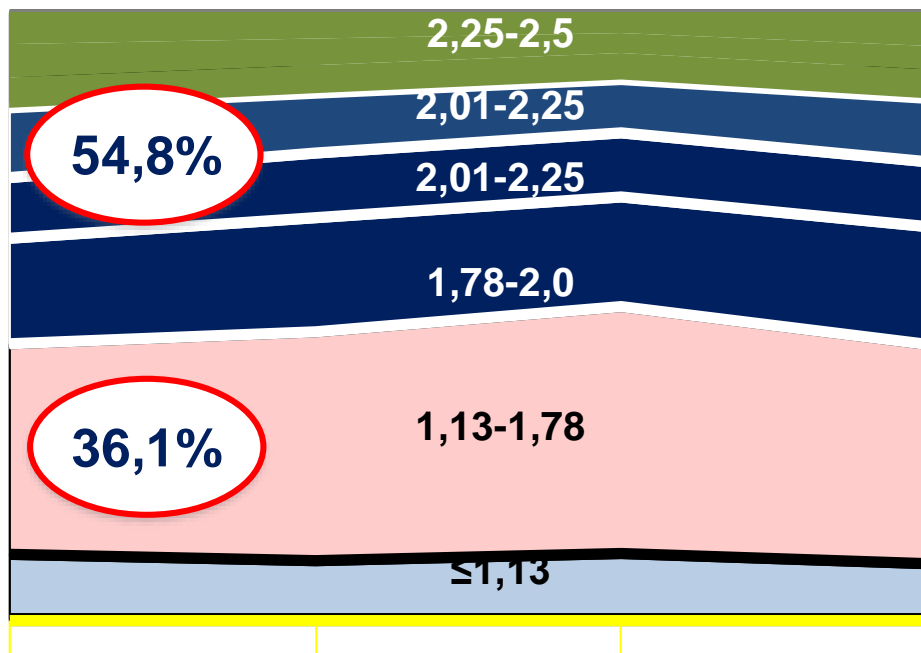


# Распределение ГД пациентов по уровню фосфатов крови

**Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons**

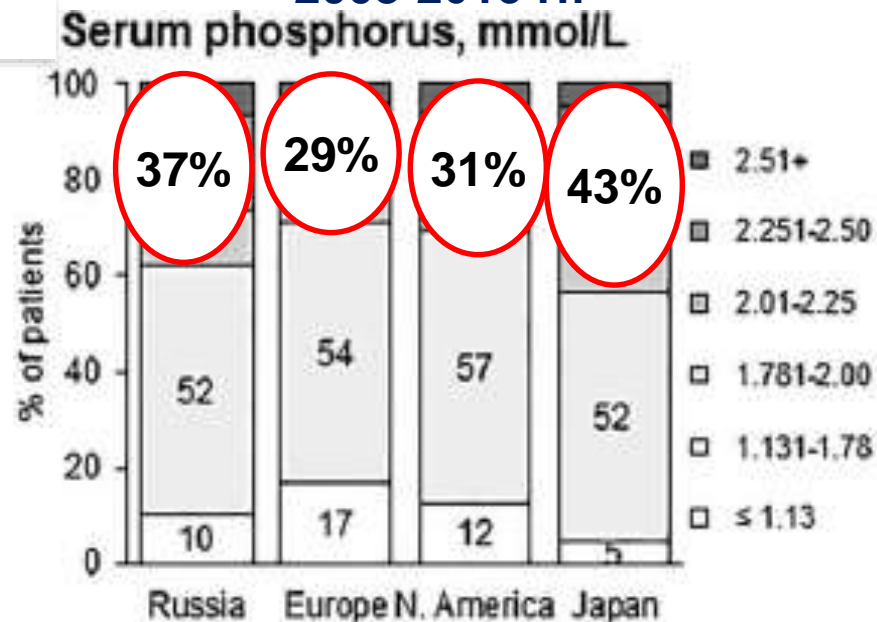
В анализ включены **481** ГД пациентов из 20 диализных центров России в сравнении с **8537** ГД пациентами из 311 центров Европы, Сев. Америки и Японии.

**Регистр РДО, 2012**



**DOPPS**

2008-2015 гг.



# Отрицательные эффекты гиперфосфатемии и увеличения FGF23 при ХБП

Снижение СКФ  
(нарушение экскреции P)

«Избыточное»  
поступление P с пищей

Освобождение P  
из костной ткани

Неадекватный  
диализ

**Гиперфосфатемия**



- Увеличение FGF-23**  
ГЛЖ  
Повышение летальности
- Прямое повреждение сосудов**  
Провоспалительное действие  
Оксидативный стресс  
Эндотелиальная дисфункция  
Увеличение экспрессии костно-формирующих факторов транскрипции  
Кальцификация  
Ригидность сосудов  
Диастолическая дисфункция
- Ингибция синтеза  $1,25[\text{OH}]_2 \text{D}_3$**   
Показатель субклинической ренальной дисфункции  
Прогрессирование ХБП  
Контрактильность миокарда  
Коронарная кальцификация  
Миокардиальный фиброз  
Провоспалительный эффект
- Увеличение ПТГ**  
Стабилизирует мРНК ПТГ, прямая стимуляция синтеза ПТГ, увеличение пролиферации клеток, снижение экспрессии CaSR, VDR)  
Провоспалительный эффект  
Увеличение ИЛ-6  
Ухудшение миокардиальной энергетической продукции  
Кардиальный фиброз  
Ухудшение миокардиальной энергетич продукции  
Резистентный ГПТ
- Причины преждевременного старения Ренальная остеодистрофия**  
(Снижение костной массы, плотности кости)  
Уменьшение кортикальной кости  
Увеличение риска переломов костей



**Увеличение кардиоваскулярного риска, летальности**



# Потенциальные механизмы токсичности фосфата



Circulation Journal  
Official Journal of the Japanese Circulation Society  
<http://www.j-circ.or.jp>

REVIEW

## Vascular Toxicity of Phosphate in Chronic Kidney Disease – Beyond Vascular Calcification –

Priscilla Gross, BSc; Isabelle Six, PhD; Said Kamel, PhD; Ziad A. Massy, MD, PhD

Депозиты CaPO<sub>4</sub> в  
паренхиме почек

Индуктирует повреждение  
подоцитов – избыточная  
экспрессия Pit-1 транспортера



Эффекты, опосредованные  
фосфат-регулирующими  
гормонами: FGF23/Klotho, ПТГ

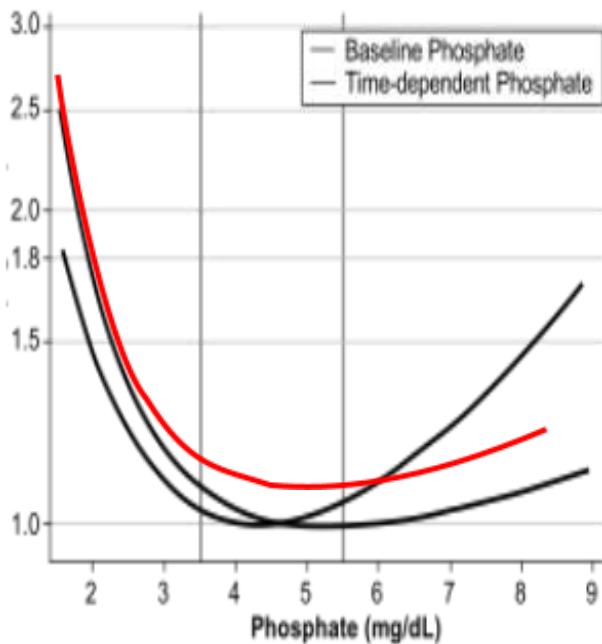


Способствует кальцификации  
сосудов  
Индуктирует кардиальный фиброз  
Увеличивает оксидативный стресс-  
дисфункция эндотелиальных клеток

# Общая и кардиальная смертность при ХБП в зависимости от уровня фосфора

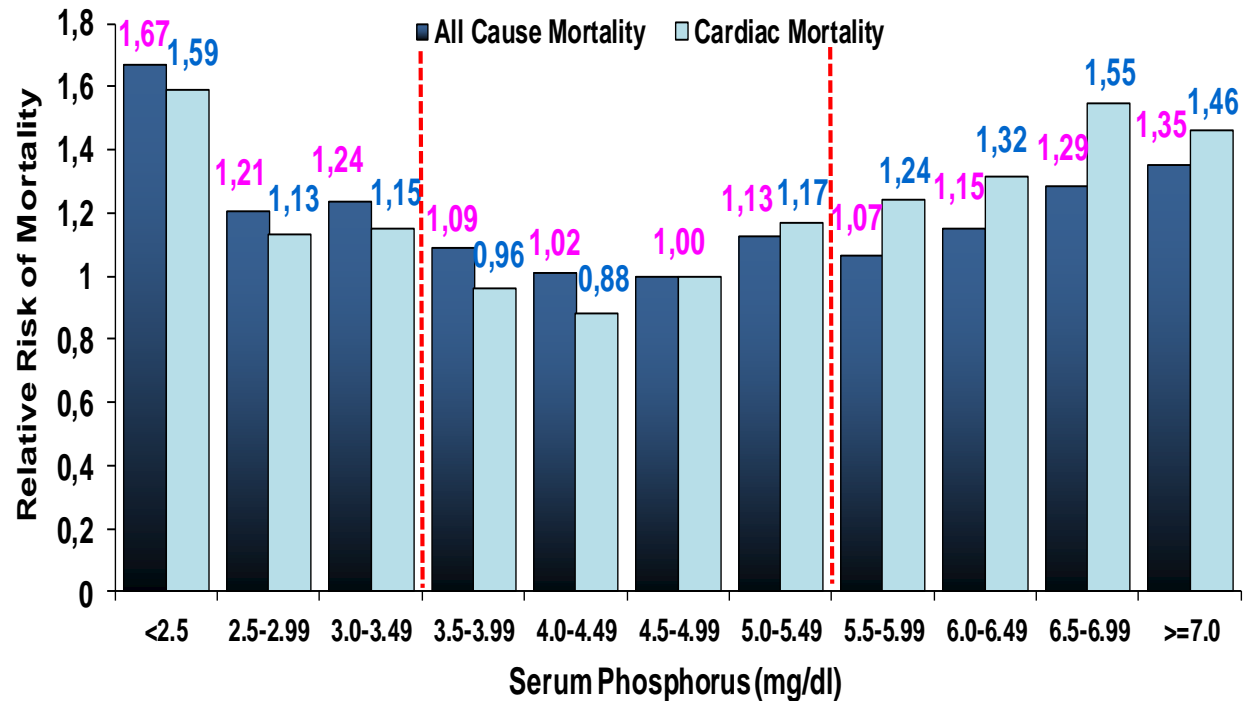
**ARO** (Analyzing data, Recognizing excellence, Optimizing outcomes), 2010 г.

**n = 8963**



**DOPPS**

**n = 14,298**

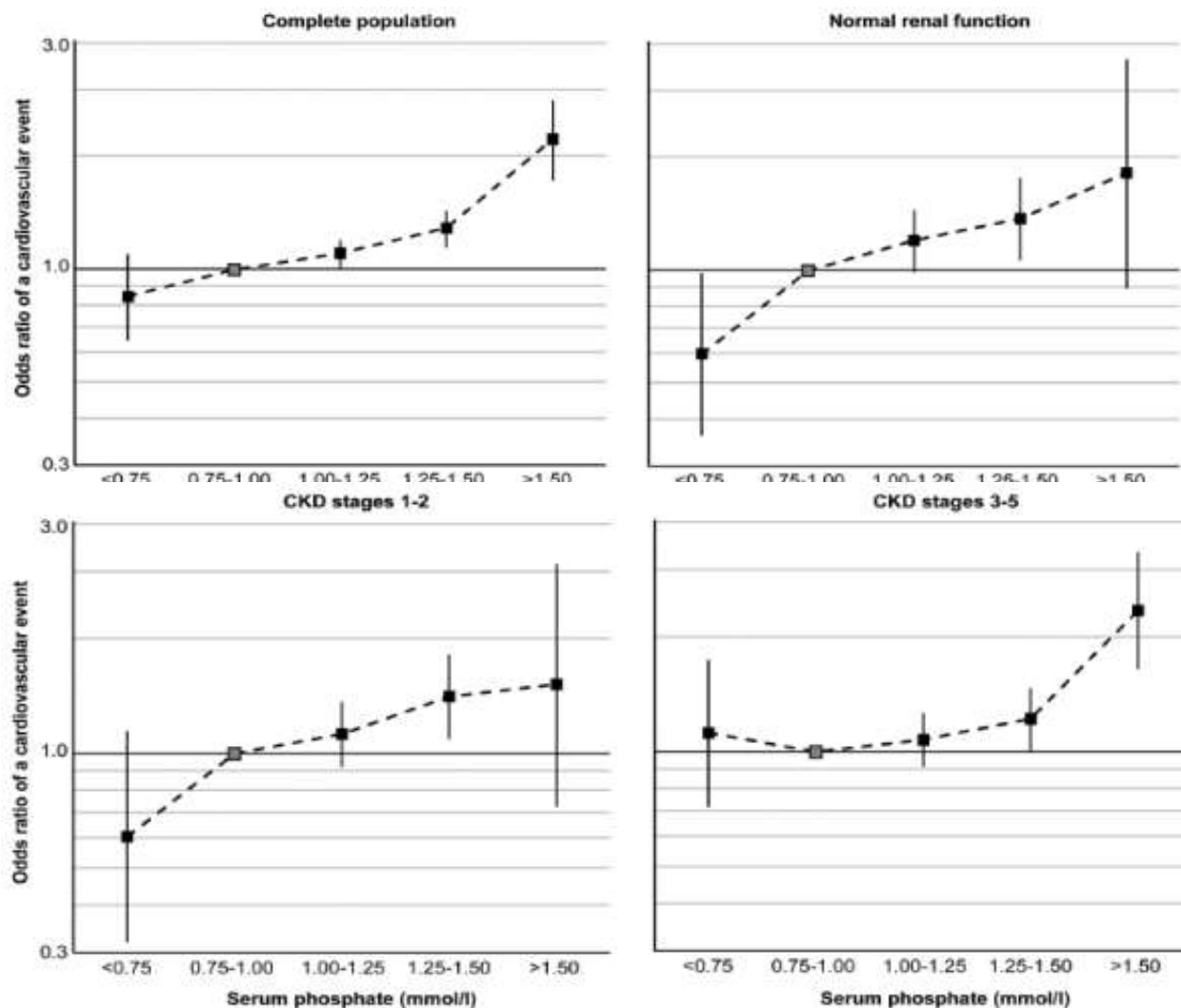


Model stratified by country, corrected for facility clustering, and adjusted for age, race, gender, years with ESRD, BMI, 14 summary comorbid conditions, dialysate calcium, serum albumin, iPTH, albumin-corrected calcium, vitamin D use, phosphate binder use, and prior ПТЭ.

## Увеличение уровня фосфатов при ХБП повышает риск КВЗ

Популяционная группа – 271.503.

Нормальная почечная функция – 24.184; ХБП 1,2ст – 20.356; ХБП 3-5ст – 13.292



# Метаанализ 17 исследований с различными когортами (n=327.644)

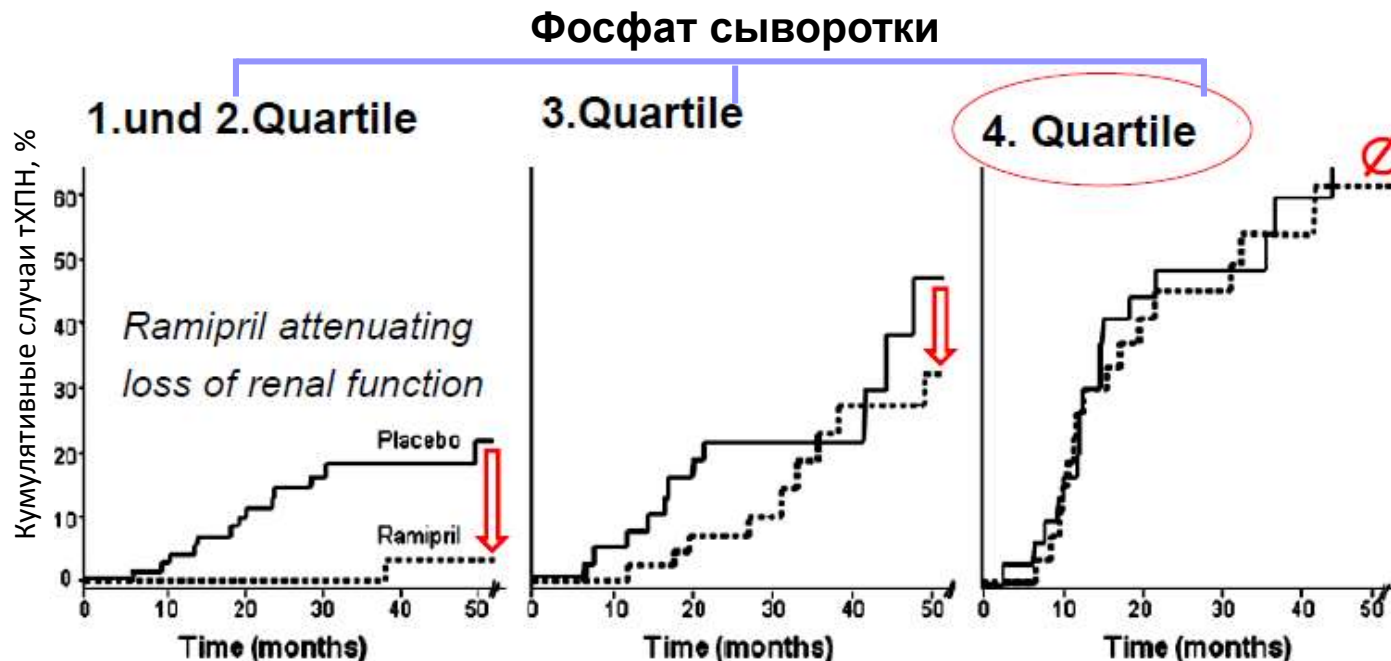
Ассоциация между фосфором сыворотки  
и летальностью при ХБП

Каждое повышение  
на 1 мг/дл сывороточного фосфора  
повышает риск летальности на **18%**  
RS 1,18 (95% CI 1,12-1,25)



# REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy, 2011)

Проспективное исследование – 331 пациент с недиабетической протеинурической нефропатией (46% жен, 42% черная раса, сред. возраст 60 лет, медиана АД 125/71 Нг, СКФ 42±18 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Оценивалось взаимоотношение между базовыми уровнями Р в сыворотке, течением болезни и ренопротективным эффектом иАПФ.



## Высоко-нормальный и повышенный уровень фосфата

- демонстративный маркер ренальной дисфункции в комбинации со СКФ;
- независимый фактор риска прогрессирования ХБП;
- ослабляет ренопротективный эффект иАПФ;
- ВГПТ



# **Стратегии управления гиперфосфатемией**

## Коррекция гиперфосфатемии

2016	2009
4.1.1. У пациентов с ХБП ст 3а-5D лечение ХБП-МКН должно быть <b><u>основано на серийных оценках уровней P, Ca и ПТГ, рассматриваемых вместе.</u></b>	4.1.1. У пациентов с ХБП ст 3-5 мы предлагаем поддержание фосфора сыворотки в нормальном диапазоне. У пациентов с ХБП стадии 5D, мы предлагаем понижать повышенные уровни фосфора в направлении нормального диапазона.
4.1.2. У пациентов с ХБП ст 3а-5D предлагаем понижать повышенные уровни <b>фосфора</b> в сторону <b>нормального диапазона.</b>	
4.1.5. У пациентов с ХБП ст 3а-5D решения о фосфат-понижающем лечении должны быть основаны на <b><u>прогрессивном повышении или постоянно повышенном уровне фосфора.</u></b>	4.1.4. У пациентов с ХБП ст 3-5 и 5D рекомендуем использовать ФСП в лечении гиперфосфатемии. Выбор ФСП принимает в расчет стадии ХБП, наличие других компонентов ХБП-МКН, сопутствующей терапии и профиль побочных эффектов.

### Краткое обоснование для обновления

- Эта новая рекомендация была предусмотрена для того, чтобы подчеркнуть сложность и взаимодействие лабораторных показателей ХБП-МКН.
- Отсутствуют данные, что усилия по поддержанию **фосфора в нормальном диапазоне** являются полезными для пациентов с **ХБП ст 3а-4**, включая некоторые проблемы безопасности.
- Лечение должно быть направлено **на очевидную гиперфосфатемию.**
- Обращает особое внимание на понимание того, что «**превентивное**» лечение гиперфосфатемии в настоящее время не поддерживается

# Стратегии управления гиперфосфатемией



Снижение потребления - Ограничение Р в диете

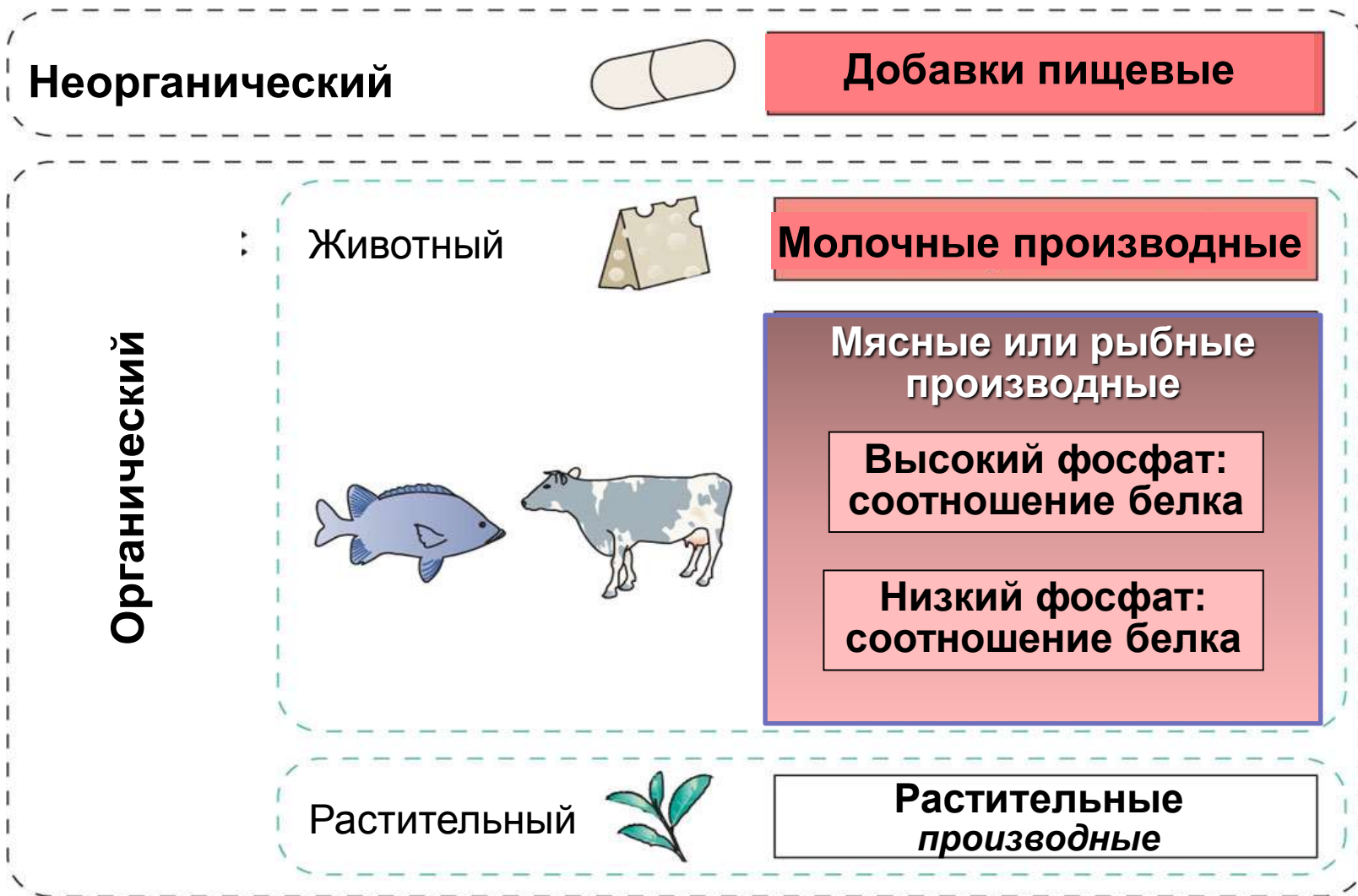
Увеличение элиминации - Адекватный ГД, ГДФ

Уменьшение абсорбции – Связывание фосфатов

Снижение мобилизации из кости- Кальцимитетики, ПТЭ

Контроль применения витамина D!

# Биодоступность фосфата различается в зависимости от источника белка

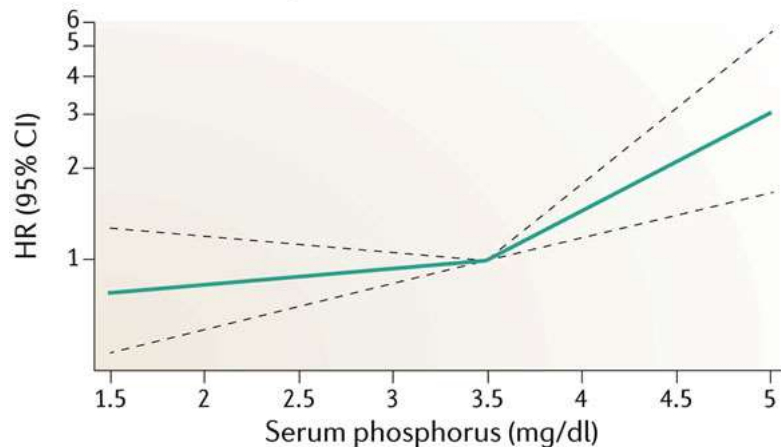


Биодоступность фосфата

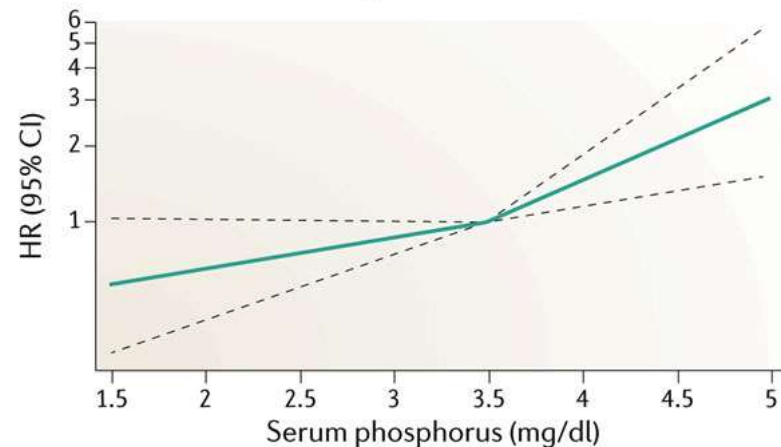
Reprinted from © Adema, A.Y. et al. *J. Ren. Nutr.* 24, 143– 150 (2014)

# Уровень сывороточного фосфата ассоциирован с общей и кардиоваскулярной летальностью в общей популяции

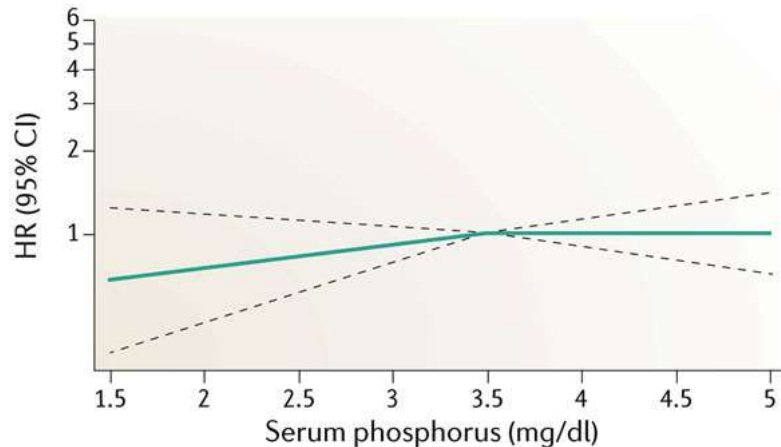
**a All-cause mortality (fasted  $\geq 12$ h)**



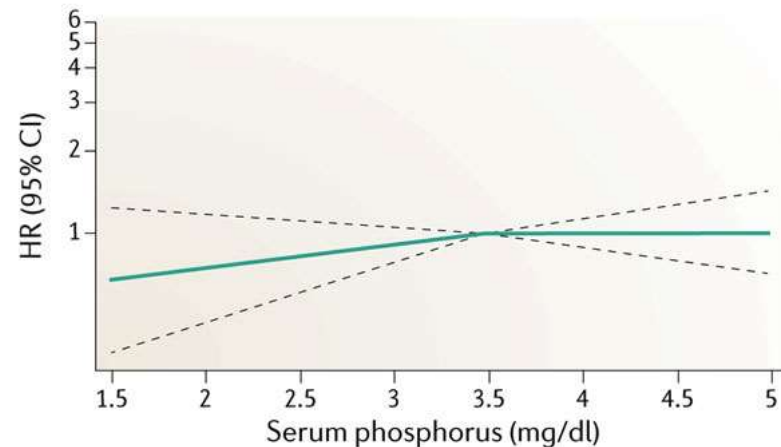
**b Cardiovascular mortality (fasted  $\geq 12$ h)**



**c All-cause mortality (fasted  $< 12$ h)**



**d Cardiovascular mortality (fasted  $< 12$ h)**





# Диета при ХБП: ограничение белка или фосфатов?



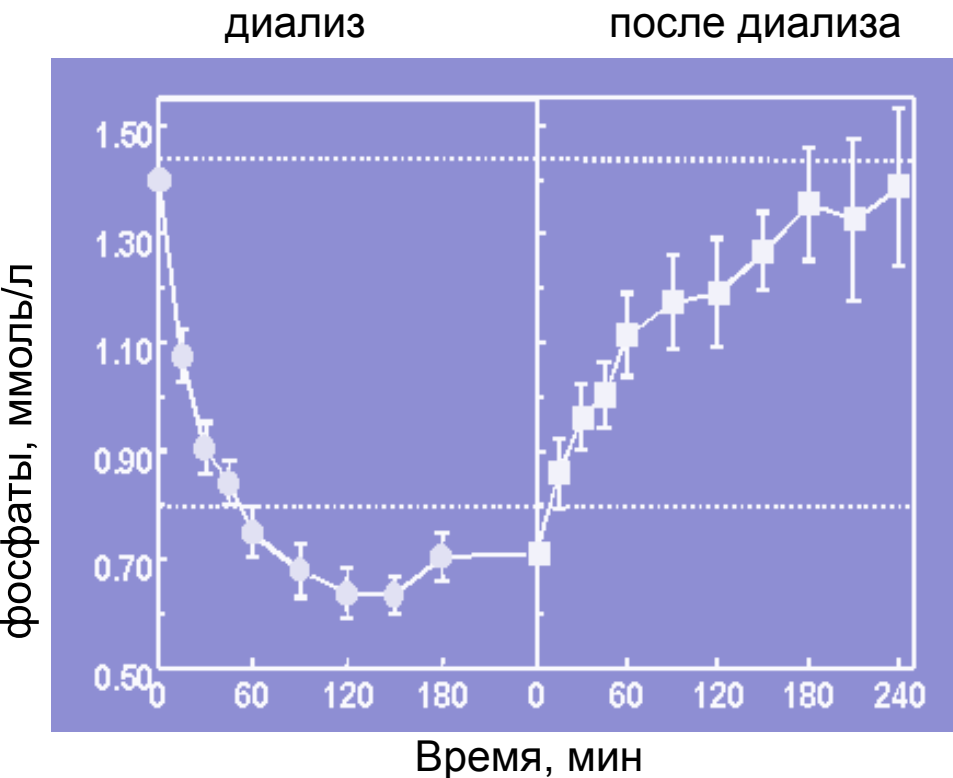
Пищевые добавки резко увеличивают количество ежедневного потребления Р (неорганический фосфат лучше абсорбируется).

Фосфаты содержатся в готовых блюдах в виде консервантов:

- Phosphoric acid
- Sodium hexametaphosphate
- Calcium phosphate
- Disodium phosphate
- Trisodium triphosphate
- Monosodium phosphate
- Sodium tripolyphosphate
- Tetrasodium pyrophosphate
- Potassium tripolyphosphate
- E338-E341, E450-452

Ограничение продуктов, содержащих пищевые добавки с повышенным содержанием фосфатов  
Использовать полноценный пищевой белок с расчетом отношения содержания фосфатов (мг) в 1 г белка

# Стандартный гемодиализ не позволяет адекватно контролировать уровень фосфатов в сыворотке



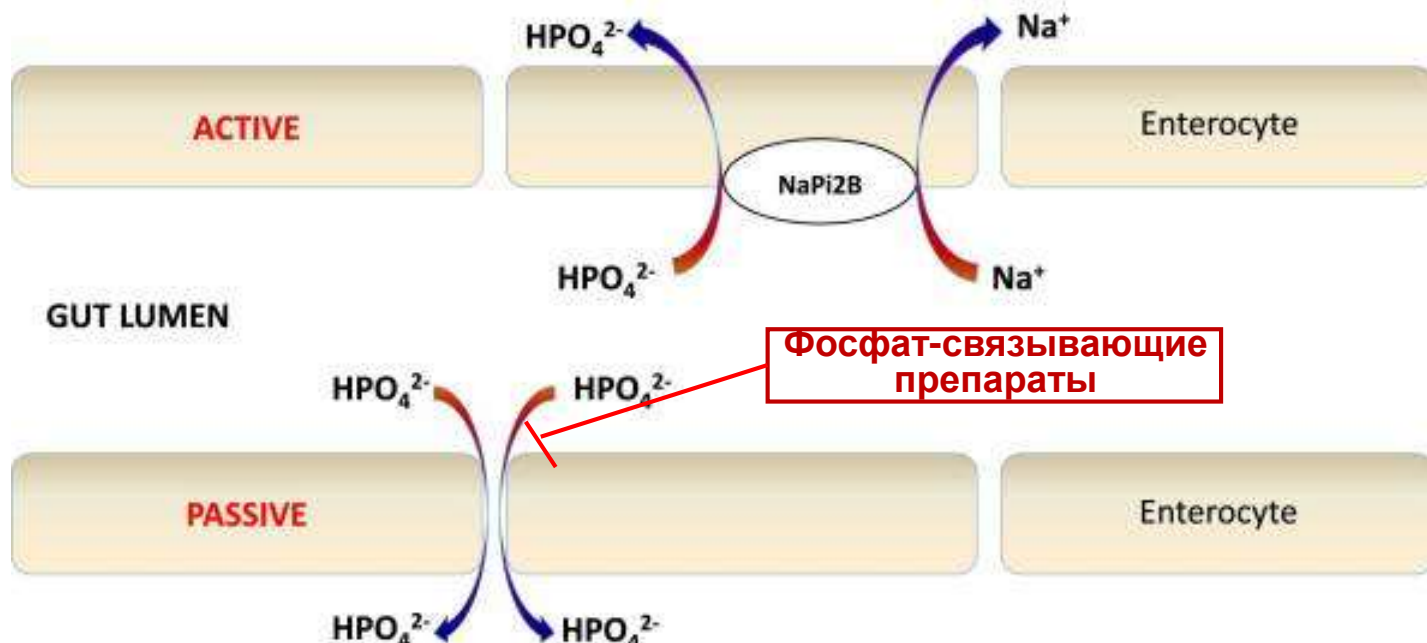
Быстрое постдиализное восстановление P, мобилизованного из внутриклеточного пространства и/или кости.

- Ввиду большой массы P, требующих удаления, **диффузия P недостаточна** как с мембранами высокой эффективности, так и со стандартными мембранами.
- У больных на ПД клиренс P может достигать 40 л/нед на 1,73м<sup>2</sup>, существенно лучше, если сохраняется диурез и фосфатурия, клиренс P коррелирует с **резидуальной почечной функцией**, но не с брюшинной Kt/V.
- **Нет зависимости** между клиренсом P при ПД и объемом УФ.
- Не только почечный, но и перитонеальный клиренс P ниже, чем выше уровень гиперфосфатемии.
- Переменные, **влияющие на перенос P через мембрану**: додиализный уровень P; площадь поверхности мембраны и характеристики проницаемости; продолжительность сеанса - в настоящее время один из наиболее важных факторов

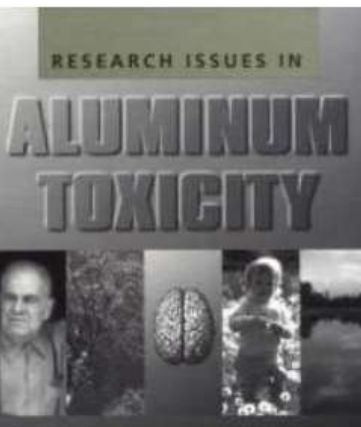


## Фосфат-связывающие препараты в РФ

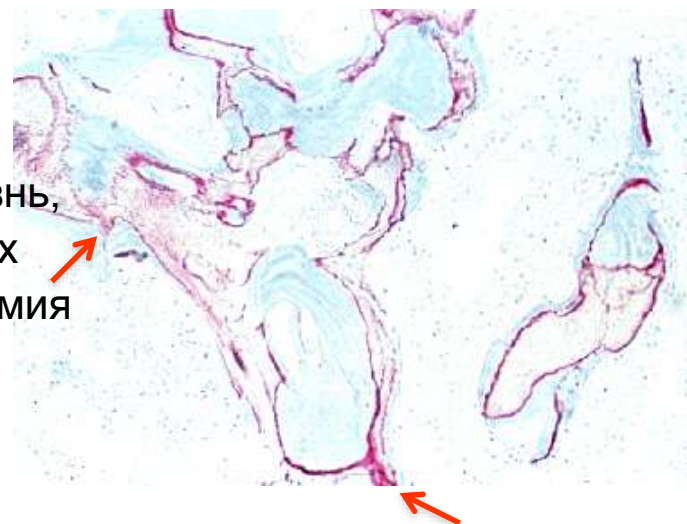
Группы препаратов	Химическое название	Фирменное название
С высоким содержанием кальция	Кальций карбонат Кальций ацетат	
С низким содержанием кальция	Кальций ацетат и магний карбонат	OsvaRen ®
Не содержащие кальций	Севеламер гидрохлорид Севеламер карбонат  Алюминий и магний гидроксид Железа оксигидроксид	Renagel® Renvela® <b>Селамерекс®</b> Almagel® Velphoro®500



# Алюминий-содержащие фосфат-связывающие препараты



- Кумулятивный эффект
- Токсичность
- Заболевание кости (адинамическая болезнь, остеомалация), интенсивная боль в костях
- EPO/Fe-резистентная микроцитарная анемия
- Диализная энцефалопатия (деменция)
- Миопатия



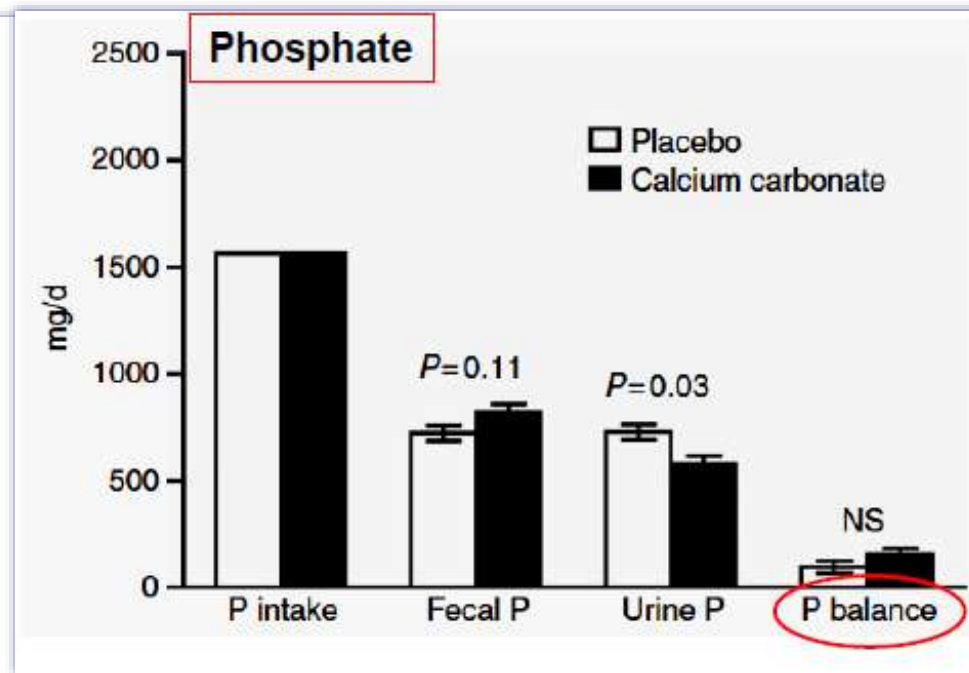
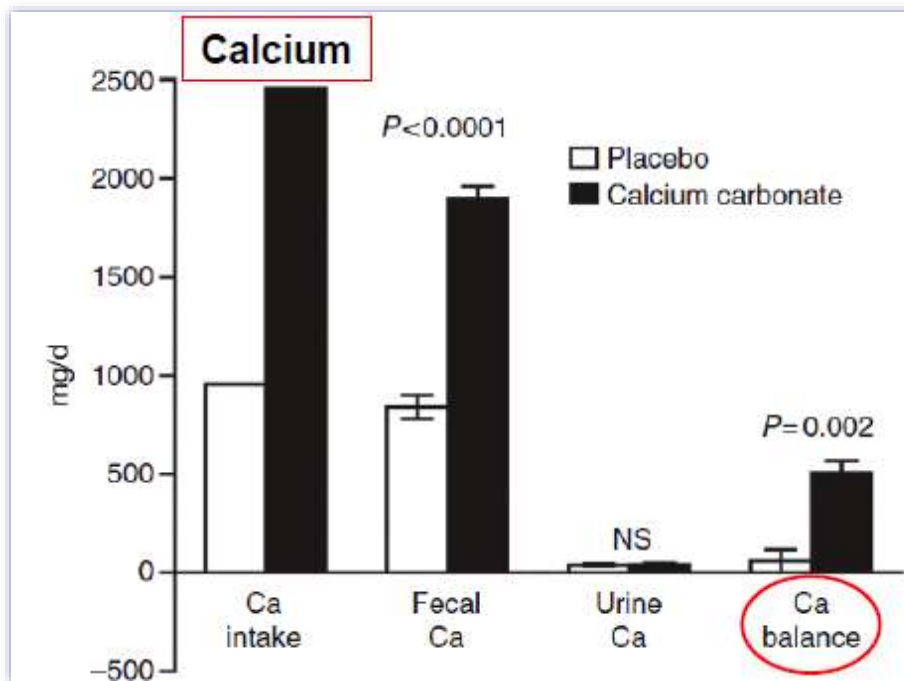
5.8. При уровне **P сыворотки >7.0 мг/дл (2.26 ммоль/л)** коротким курсом (4 нед) однократно могут использоваться ФСП, содержащие алюминий, после чего их следует заменить на другой ФСП. У таких пациентов следует рассмотреть возможность увеличения частоты процедур диализа (**ДОКАЗАТЕЛЬСТВО**)



2016 г.

4.1.7: In patients with CKD G3a-G5D, we recommend avoiding the long-term use of aluminum-containing phosphate binders and, in patients with CKD G5D, avoiding dialysate aluminum contamination to prevent aluminum intoxication (IC).

## Баланс кальция при применении Ca-содержащих фосфат-связывающих препаратов



При назначении Кальция карбоната (1500 мг/сутки) – положительный баланс Ca, но отсутствует эффект на баланс P

# Препараты кальция следует применять в наименьших дозах

BMJ

## ЦЕЛЬ:

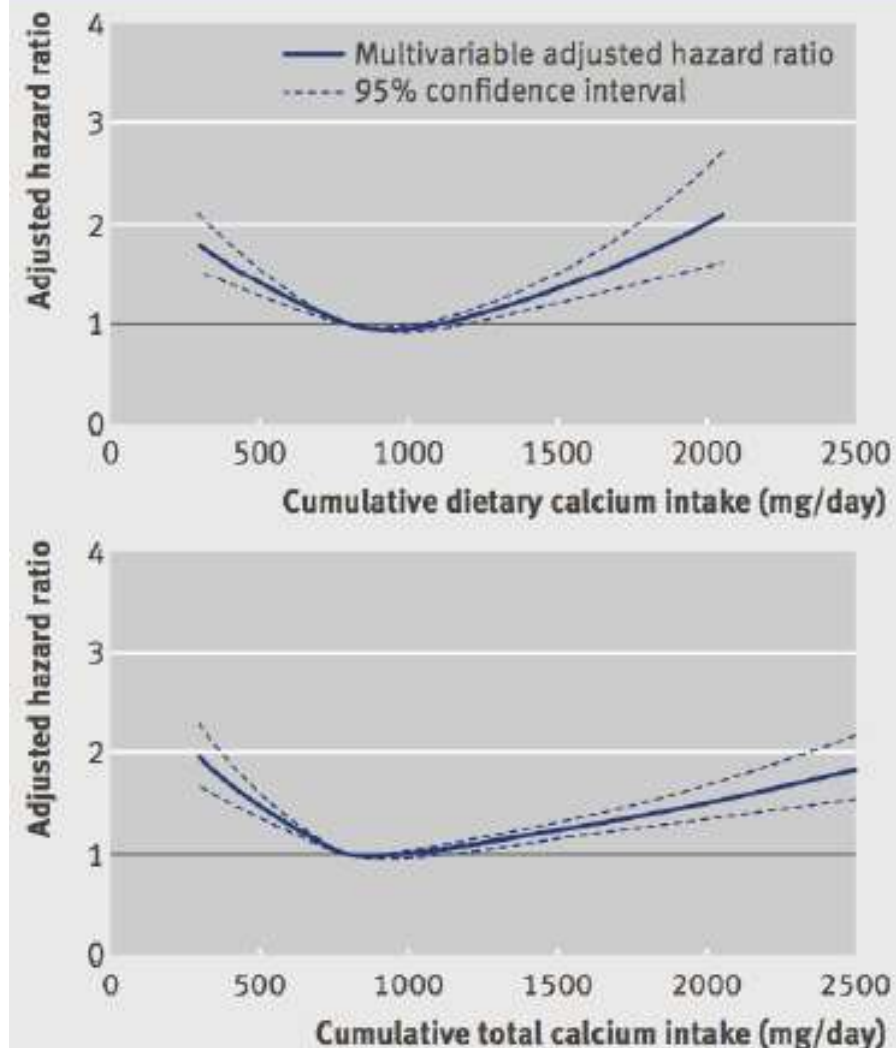
Исследование связи между долгосрочным пищевым потреблением Ca, дополнительным приемом Ca и смертью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний.

Перспективное когортное исследование **61 433** шведских женщин в течение **19 лет**.

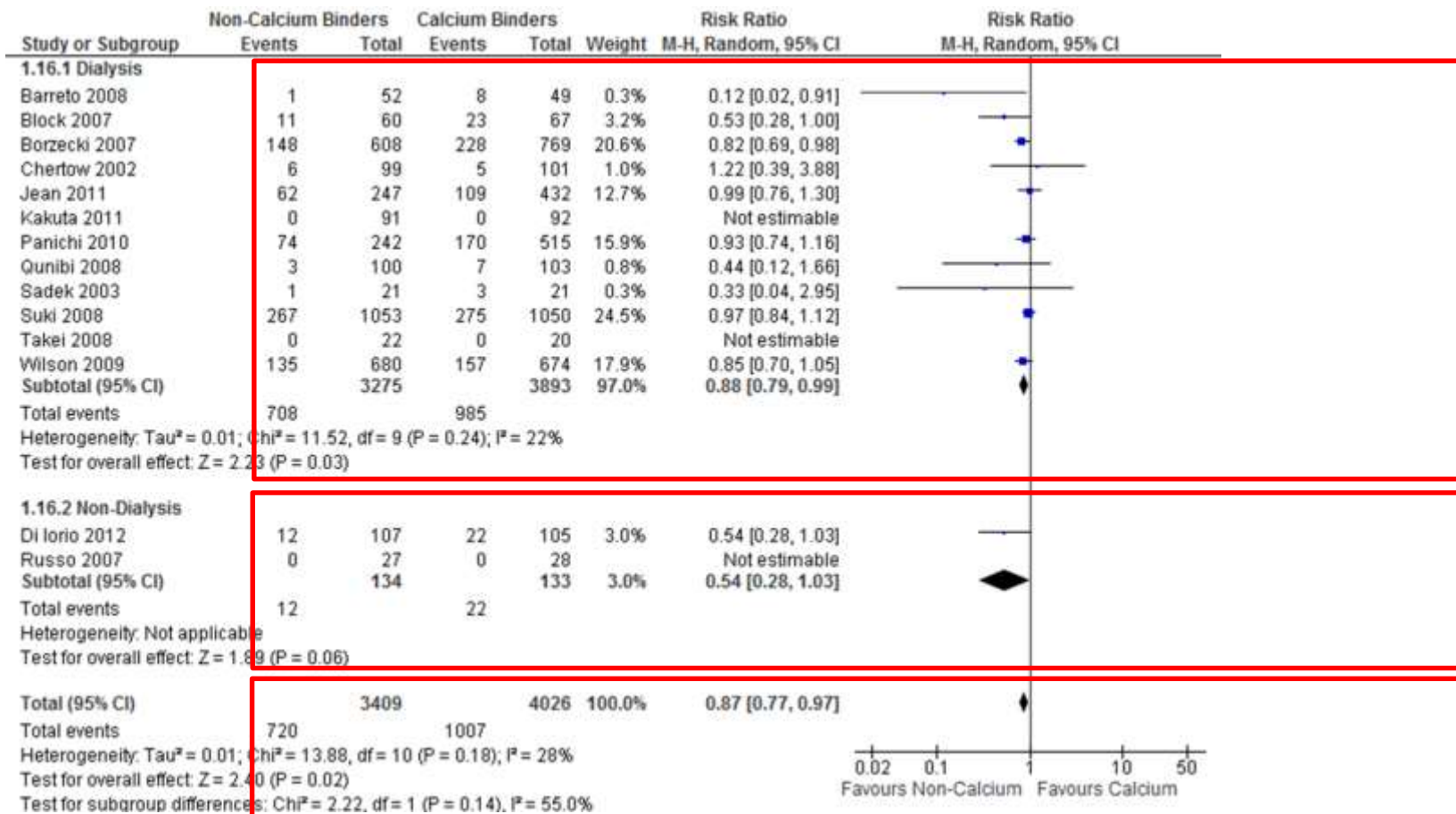
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень потребления кальция у женщин (**>1400 мг/сут**) связан с более высокой смертностью от всех причин (ОР 1,40, 95% доверительный интервал от 1,17 до 1,67), сердечно-сосудистых заболеваний (1,49, от 1,09 до 2,02) и ишемической болезни сердца (2,14, 1,48 до 3,09), но не от инсульта (0,73 от 0,33 до 1,65).

Multivariable adjusted spline curves for relation between cumulative average of dietary and total calcium intake with time to death from all causes



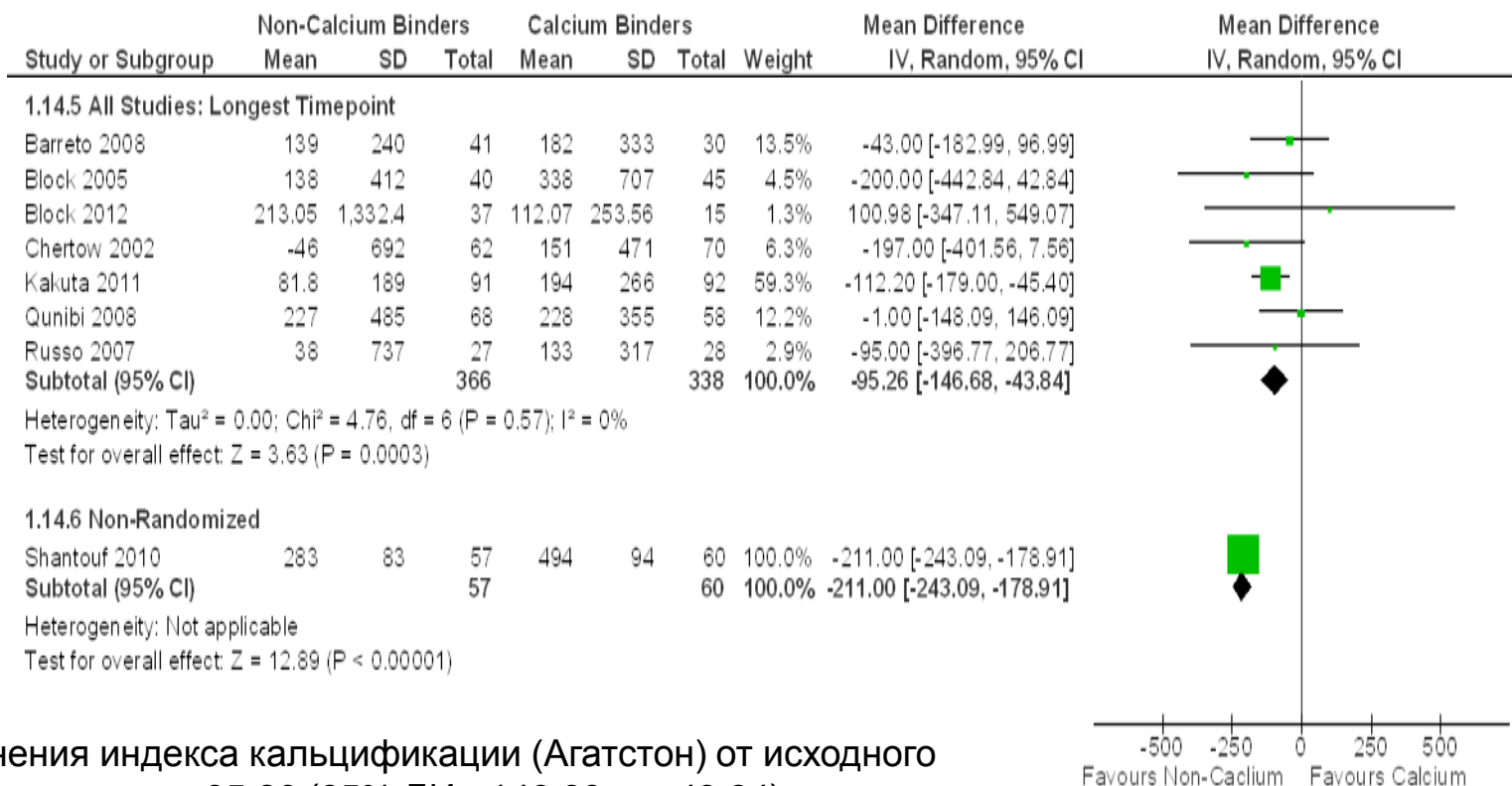
# Влияние Са-содержащих в сравнении с не содержащими Са ФСП на уровень смертности пациентов с ХБП: обновленный систематический обзор и мета-анализ (18 исследований)



**ФСП НЕ содержащие Са снижают общую смертность по данным всех исследований на 13% (RR: 0.87; 95% CI (0.77-0.97) в сравнении Са-содержащими ФСП у пациентов с додиализной ХБП и ГД пациентов**



# Кальцификация коронарных артерий в зависимости от типа ФСП



Изменения индекса кальцификации (Агатстон) от исходного уровня: -95.26 (95% ДИ: -146.68 до -43.84)

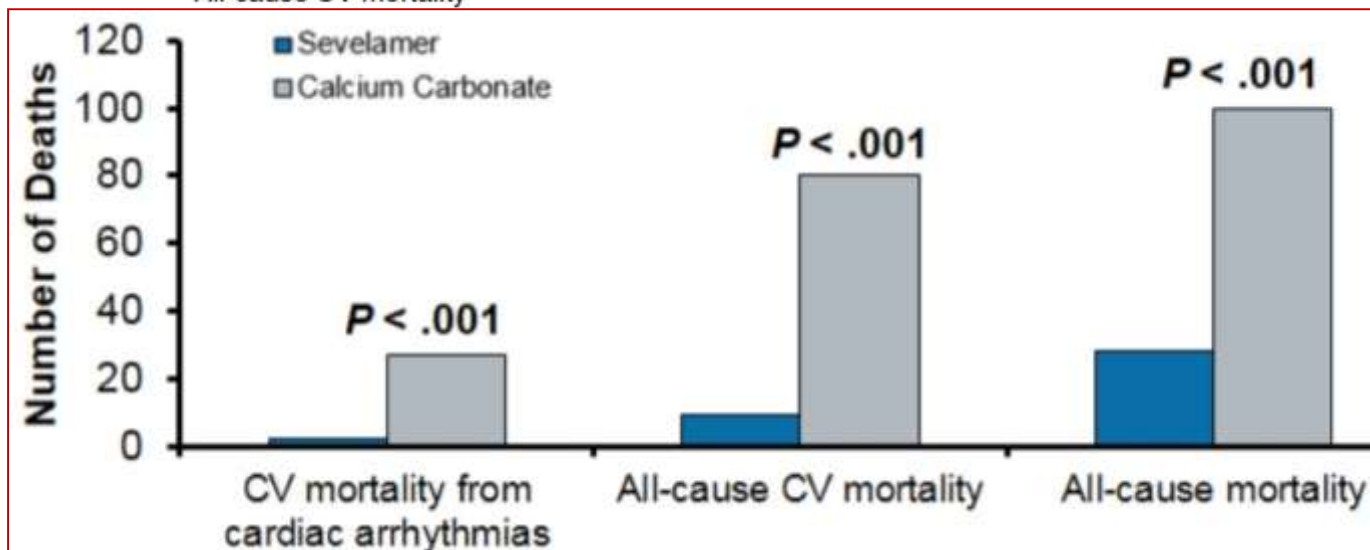
Снижение индекса ККА при лечении бескальциевыми ФСП было более выраженным, чем при лечении препаратами кальция. Этот результат был статистически значимым при анализе данных, полученных при максимальной длительности наблюдения в каждом исследовании

## Сравнение первичных и вторичных точек в группах Севеламера и Кальция карбоната

Outcome	Value	P
CV mortality from cardiac arrhythmias		
No. of deaths		
Sevelamer	2	
Calcium carbonate	27	
HR (95% CI)		
Unadjusted model	0.06 (0.01-0.25)	<0.001
Adjusted model	0.08 (0.02-0.34)	<0.001

**13 раз**

All-cause CV mortality



No. of deaths		
Sevelamer	19	
Calcium carbonate	21	
HR (95% CI), unadjusted model	0.63 (0.32-1.25)	0.2
HR (95% CI), adjusted model		
Patients with f/u <25 mo	2.73 (0.97-7.67)	0.06
Patients with f/u ≥25 mo	0.05 (0.00-0.38)	0.004

## Показания к применению

# фосфат-связывающих препаратов, не содержащих Са



2016 г.

4.1.6. У взрослых пациентов с ХБП ст. 3а-5D, получающих фосфат-понижающее лечение, мы рекомендуем **ограничивать дозу ФСП на основе кальция.**

У детей с ХПН ст. 3а-5D, разумно основывать выбор фосфат-понижающего лечения, ориентируясь на сывороточные уровни Са.

### Краткое обоснование

Новые данные трех РКИ поддерживает более общую рекомендацию по ограничению ФСП на основе Са у гиперфосфатемических пациентов на всех стадиях ХБП.

Гиперкальциемия (16-54%)

Низкий уровень ПТГ (57%)

Кальцификация (51-83%)

Адинамическая болезнь кости 40-70%

Пациенты в листе ожидания АТП

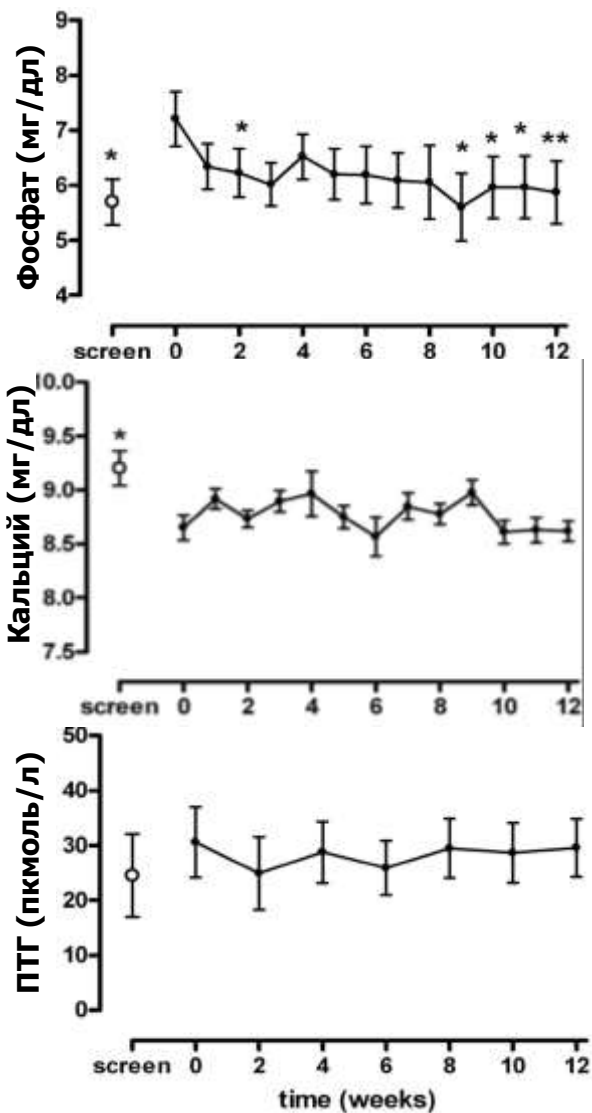


**Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons**

Boris BIKBOV,<sup>1,2</sup> Brian BIEBER,<sup>3</sup> Anton ANDRUSEV,<sup>1,4</sup> Natalia TOMILINA,<sup>1,2,4</sup> Alexander ZEMCHENKOV,<sup>5</sup> Junhui ZHAO,<sup>3</sup> Friedrich PORT,<sup>3</sup> Bruce ROBINSON,<sup>3</sup> Ronald PISONI<sup>3</sup>

	<b>Россия</b>	Европа	Сев. Америка	Япония
ФСП	79,7%	76,5%	83,6%	83,1%
Тип ФСП				
Са-содержащий	<b>76,1%</b>	30%	42,1%	43,7%
Севеламер	0,2%	27%	32,7%	6,7%
Са+севеламер	1,4%	14,2%	12,5%	13,7%
Алюминий	<b>17,6%</b>	5,3%	0,6%	0,4%
Другие или комбинации	4,7%	23,4%	12,1%	35,5%

# Niacin и Niacinamide при гиперфосфатемии у диализных пациентов

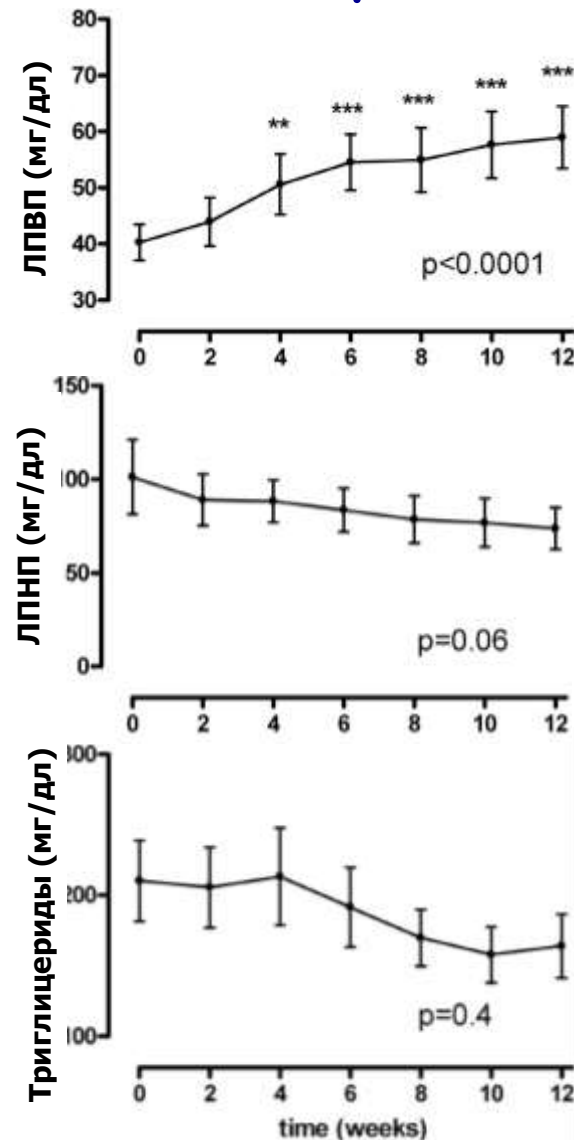


Niacinamide/ Nicotinamide уменьшает кишечную абсорбцию фосфата, ингибируя Na-P 2b транспортер в желудочно-кишечном тракте, Na-независимые пути абсорбции остаются интактными.

Niacin преобразуется в Niacinamide и также ингибирует кишечную абсорбцию фосфата.

**FDA** – препараты никотиновой кислоты могут быть использованы как дополнительные средства контроля уровня фосфатов, в частности, в комбинации с другими ФСП для достижения целей K/DOQI.

Значительный рост ЛПВП и уменьшение ЛПНП могут быть полезным побочным эффектом.



Изменения уровней P, Ca, и ПТГ, ЛПВП, ЛПНП и ТГ при лечении Niaspan 1000 мг/сут (n=17)

## **Bifidobacteria longum- Probiotic therapy for the treatment of hyperphosphatemia in end stage renal disease patients**

**Dr. Seema Mishra**

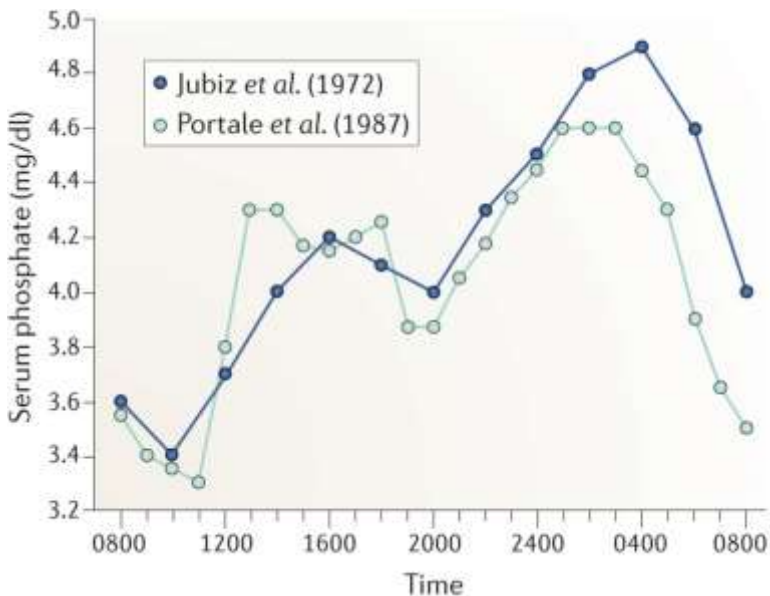
IJAR 2016; 2(3): 134-139

### **Abstract**

Elevated serum phosphorus is a predictable accompaniment of end-stage renal disease (ESRD) in the absence or even with supplementation of phosphate binders. Because of hyperphosphatemia these patients typically require oral phosphate binders for life-long phosphorus management, in addition to dietary restrictions and maintenance dialysis. Recently, Bifidobacteria, drew attention as an experimental treatment for hyperphosphatemia. The capsulated powder of bifidobacteria reduces intestinal phosphate absorption by inhibiting the sodium-phosphate transporter in the gastrointestinal tract, also a positive correlation between serum Phosphorus levels and intestinal pH was observed. In conclusion, the mechanism for the Phosphorus-lowering effect of bifidobacteria is supposed as follows: CKD conditions increase aerobic bacteria which hydrolyze urea into ammonia. Elevated pH decreases ionization of intestinal calcium (Ca) which leads to an increase in free phosphate ions through reduction of Ca phosphate crystal precipitation. Administered bifidobacteria metabolize carbohydrates to produce SCFAs, (short chain fatty acids) resulting in acidification of the intestinal lumen. The resulting low intestinal pH increases Ca ionization, which binds with free phosphate ions as an intrinsic Phosphate binder, resulting in the reduction of serum Phosphorus levels. The purpose of this study is to report on new findings regarding bifidobacteria novel effects and to review the possibility of repurposing this powder for hyperphosphatemia treatment in dialysis patients by elucidating its safety and efficacy profiles along with its synergistic clinical benefits.

# Факторы недостаточного контроля гиперфосфатемии

**На концентрацию  
сывороточного фосфата  
влияют циркадный ритм и диета**



1. Псевдогиперфосфатемия (некорректные пробы; аналитическая ошибка),
2. Высокое диетическое потребление фосфата,
3. Высокие дозы активных метаболитов витамина D,
4. Препараты, содержащие фосфат (клизма, настои,)  
10 мг Амлодипина = 8.6–40.1 мг P),
5. Неадекватный гемодиализ,
6. Распространенный фиброзный остеит (костная резорбция P независимо от интестициального всасывания P),
7. Метаболический ацидоз (переход фосфата из внутриклеточного во внеклеточное пространство),
8. Некомплаентность пациентов,
9. Неправильное потребление ФСП (сроки и дозирование),
10. Неэффективность карбоната кальция из-за ахлоргидрии (спонтанно или после лекарств)

**Благодарю за внимание!**

